

PCT/JP03/15943

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

12.12.03

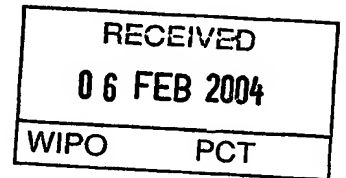
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2002年12月13日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2002-362754  
[ST. 10/C]: [JP2002-362754]

出 願 人  
Applicant(s): 大塚製薬株式会社

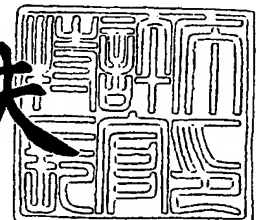


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 1月22日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 84302JP

【提出日】 平成14年12月13日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61M 15/00

【発明者】

    【住所又は居所】 徳島県鳴門市大津町徳長川向西ノ越 1 1 — 5

    【氏名】 山下 親正

【発明者】

    【住所又は居所】 徳島県板野郡松茂町広島字南川向 6 0 — 1

    【氏名】 松下 均

【発明者】

    【住所又は居所】 徳島県板野郡藍住町勝瑞字幸島 1 1 1 — 2 6

    【氏名】 茨木 茂

【特許出願人】

    【識別番号】 000206956

    【氏名又は名称】 大塚製薬株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100065215

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 三枝 英二

    【電話番号】 06-6203-0941

【選任した代理人】

    【識別番号】 100076510

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 掛樋 悠路

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100086427

【弁理士】

【氏名又は名称】 小原 健志

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100090066

【弁理士】

【氏名又は名称】 中川 博司

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100094101

【弁理士】

【氏名又は名称】 舘 泰光

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100099988

【弁理士】

【氏名又は名称】 斎藤 健治

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100105821

【弁理士】

【氏名又は名称】 藤井 淳

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100099911

【弁理士】

【氏名又は名称】 関 仁士

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100108084

【弁理士】

【氏名又は名称】 中野 睦子



【手数料の表示】

【予納台帳番号】 001616

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9708032

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 経肺投与用の吸入式デバイス

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 空気衝撃を受けることによって微粒子化して空気中に分散する医薬組成物を収納する収納室と、

前記医薬組成物に空気衝撃を与える外部空気を前記収納室内に導入して前記医薬組成物に向けて放射するための空気導入流路と、

微粒子化した医薬組成物を吸引するために吸引口が前記収納室に臨むように設けられた吸引流路と、

前記収納室、前記空気導入流路及び前記吸引流路を収めるハウジングと、

前記ハウジングの一端部に設けられるマウスピースと、を備え、

前記マウスピースは、前記吸引流路と連通するマウス側流路と、前記吸引流路及び前記マウス側流路に合流することなく外部空気を直接吸引するための補助流路とを有し、

被験者が吸気したときには、その吸気圧により前記収納室内に流入した外部空気により前記医薬組成物に空気衝撃が与えられ、微粒子化した前記医薬組成物が前記マウス側流路に導入され、同時に、前記吸気圧により外部空気が前記補助流路に直接導入されるように構成したことを特徴とする経肺投与用の吸入式デバイス。

【請求項 2】 空気衝撃を受けることによって微粒子化して空気中に分散する医薬組成物を収納する収納室と、

前記医薬組成物に空気衝撃を与える外部空気を前記収納室内に導入して前記医薬組成物に向けて放射するための空気導入流路と、

微粒子化した医薬組成物を吸引するために吸引口が前記収納室に臨むように設けられた吸引流路と、

前記収納室、前記空気導入流路及び前記吸引流路を収めるハウジングと、

前記ハウジングの一端部に設けられるマウスピースと、を備え、

前記マウスピースは、前記吸引流路と連通するマウス側流路を有し、該マウス側流路及び前記吸引流路の少なくとも一方に、段部を経て流路徑を小さくするた

めのオリフィスを有する仕切り部を形成し、

被験者が吸気したときには、その吸気圧により前記収納室内に流入する外部空気により前記医薬組成物に空気衝撃が与えられ、微粒子化した前記医薬組成物が前記吸引流路及び前記マウス側流路に導入されると共に前記オリフィスを通過するように構成したことを特徴とする経肺投与用の吸入式デバイス。

【請求項 3】 前記オリフィスを有する仕切り部を適宜間隔を置いて複数形成したことを特徴とする請求項 2 に記載の経肺投与用の吸入式デバイス。

【請求項 4】 前記マウスピースは、前記吸引流路及び前記マウス側流路と合流することなく外部空気を直接吸引するための補助流路を有し、

微粒子化した前記医薬組成物が前記吸引流路及び前記マウス側流路に導入されると同時に、前記吸気圧により外部空気が前記補助流路に直接導入されるように構成したことを特徴とする請求項 2 又は 3 に記載の経肺投与用の吸入式デバイス。

【請求項 5】 空気衝撃を受けることによって空気中に微粒子が分散する非粉末のケーキ状形態の凍結乾燥型医薬組成物が収容され且つ封止体で密封された容器を収納する前記収納室と、

前記封止体による封止を解除するための封止解除手段と、を備え、

前記封止解除手段によって前記容器の封止状態を解除して前記収納室と前記容器内とを連通させ、

前記吸気圧により前記容器内の前記医薬組成物に空気衝撃を与えるように構成したことを特徴とする請求項 1 から 4 のいずれかに記載の経肺投与用の吸入式デバイス。

【請求項 6】 微粒子化した前記医薬組成物を前記空気導入流路から外部に流出するのを防ぐ逆止弁を設けたことを特徴とする請求項 1 から 5 のいずれかに記載の経肺投与用の吸入式デバイス。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、自己吸入型の経肺投与用の吸入式デバイスに関する。

## 【0002】

## 【従来の技術】

この種の吸入式デバイスは、医薬組成物を収めるための収納室を備え、被験者の吸気圧によって外部空気を前記収納室に導入して前記医薬組成物に空気衝撃を与え、前記医薬組成物を微粒子化してマウスピースのマウス側流路から肺内に吸引できるようになっている（例えば、特許文献1参照。）。

## 【0003】

しかし、肺活量が低下した患者や子供の患者にとっては、吸気圧によって空気衝撃を発生させるのは大きな負担となる。

## 【0004】

そこで、前記収納室を通過しないで直接マウスピースのマウス側流路に至る補助流路を設け、空気衝撃に寄与しない外部空気（補助空気）を吸引させることによって患者負担の軽減を図ることが考えられる。また、この補助空気が吸引されることにより、空気流が増強され、生成された微粒子を効率良く肺へ送り込むことができる。

## 【0005】

しかし、微粒子は凝集し易い性質を有するので、マウスピースのマウス側流路において前記補助空気が微粒子化した前記医薬組成物を含む空気と合流して空気流が乱される等して、微粒子の合体・凝集による凝集塊が生成され易くなり、微粒子化した医薬組成物の一部が肺内に至らず喉に付着するという問題がある。

## 【0006】

また、前記医薬組成物に空気衝撃を与えても衝撃が不十分であるために前記医薬組成物の一部が微粒子の凝集塊の状態分散するという問題がある。

## 【0007】

## 【特許文献1】

特開平11-221280号公報（全頁、全図）

## 【0008】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記の点に鑑み、医薬組成物の微粒子の凝集塊が被験者の口腔内に

入るのを防止することができる経肺投与用の吸入式デバイスを提供する。

【0009】

【課題を解決するための手段】

第1の発明は、空気衝撃を受けることによって微粒子化して空気中に分散する医薬組成物を収納する収納室と、前記医薬組成物に空気衝撃を与える外部空気を前記収納室内に導入して前記医薬組成物に向けて放射するための空気導入流路と、微粒子化した医薬組成物を吸引するために吸引口が前記収納室に臨むように設けられた吸引流路と、前記収納室、前記空気導入流路及び前記吸引流路を収めるハウジングと、前記ハウジングの一端部に設けられるマウスピースと、を備え、前記マウスピースは、前記吸引流路と連通するマウス側流路と、前記吸引流路及び前記マウス側流路に合流することなく外部空気を直接吸引するための補助流路とを有し、被験者が吸気したときには、その吸気圧により前記収納室内に流入した外部空気により前記医薬組成物に空気衝撃が与えられ、微粒子化した前記医薬組成物が前記マウス側流路に導入され、同時に、前記吸気圧により外部空気が前記補助流路に直接導入されるように構成したことを特徴とする。

【0010】

第2の発明は、空気衝撃を受けることによって微粒子化して空気中に分散する医薬組成物を収納する収納室と、前記医薬組成物に空気衝撃を与える外部空気を前記収納室内に導入して前記医薬組成物に向けて放射するための空気導入流路と、微粒子化した医薬組成物を吸引するために吸引口が前記収納室に臨むように設けられた吸引流路と、前記収納室、前記空気導入流路及び前記吸引流路を収めるハウジングと、前記ハウジングの一端部に設けられるマウスピースと、を備え、前記マウスピースは、前記吸引流路と連通するマウス側流路を有し、該マウス側流路及び前記吸引流路の少なくとも一方に、段部を経て流路径を小さくするためのオリフィスを有する仕切り部を形成し、被験者が吸気したときには、その吸気圧により前記収納室内に流入する外部空気により前記医薬組成物に空気衝撃が与えられ、微粒子化した前記医薬組成物が前記吸引流路及び前記マウス側流路に導入されると共に前記オリフィスを通過するように構成したことを特徴とする。

【0011】



また、前記オリフィスを有する仕切り部を適宜間隔を置いて複数形成するのが望ましい。

#### 【0012】

また、空気衝撃を受けることによって空気中に微粒子が分散する非粉末のケーキ状形態の凍結乾燥型医薬組成物が収容され且つ封止体で密封された容器を収納する前記収納室と、前記封止体による封止を解除するための封止解除手段と、を備え、前記封止解除手段によって前記容器の封止状態を解除して前記収納室と前記容器内とを連通させ、前記吸気圧により前記容器内の前記医薬組成物に空気衝撃を与えるように構成のが望ましい。

#### 【0013】

また、使用者が空気を吸引するのではなく、誤って息を吐いた場合でも、前記微粒子を前記空気導入流路から外部に流出するのを防ぐために逆止弁を設けるのが望ましい。

#### 【0014】

##### 【発明の実施の形態】

以下、本発明の吸入式デバイスの実施形態について図面を参照して説明する。図1から図8は第1の実施態様を示し、図9から図12は第2の実施形態を示している。

#### 【0015】

##### 第1の実施形態

吸入式デバイスは、吸引流路1及び空気導入流路2が形成された針部（封止解除手段の一例）3と、1回投与量の医薬組成物Aが収容されて口栓（封止体の一例）4aで密封された容器4を保持するためのホルダー部5と、該ホルダー部5の容器4を収納するための収納室6と、ホルダー部5を針部3の軸線方向にガイドするためのガイド部7と、ホルダー部5をガイド部7に沿って前進及び後退させるホルダー作動部15とを備えており、これらは筒状のハウジング9に収納されている。また、ハウジング9の先部にはマウスピース10が設けられている。

#### 【0016】

医薬組成物Aは容器内に流入される空気の衝撃を受けることにより、瞬時もし

くは速やかに経肺投与に適した粒子径まで微粒子化できるものであり、本実施形態では凍結乾燥型が採用されている。なお、凍結乾燥型医薬組成物の詳細については後述する。

#### 【0017】

図5に示すように、ハウジング9は、ホルダー部5が後退した位置に出し入れ口9Aが形成されたハウジング本体9Bと、出し入れ口9Aを開閉する蓋9Cとを備えている。蓋9Cはハウジング本体9Bにヒンジ9Dにて連結され、また、蓋9Cには容器4の装填を確認するための窓9Eが設けられている。

#### 【0018】

ハウジング9の壁部には外気を導入するための導入口9Fが設けられ、導入口9Fには該導入口9Fから微粒子化した医薬組成物Aが流出するのを防ぐ逆止弁9Gが装着されている。

#### 【0019】

針部3の基端部にはフランジ状の隔壁部3Aが形成され、針部3の空気導入流路2の端部は隔壁部3A内を通して該隔壁部3Aの外周壁面に開口している。また、隔壁部3Aの外周端から前方に向けて周壁部3Bが延設され、該周壁部3Bには嵌合孔3Cが形成されている。また、針部3から前方に向けて嵌合突起3Dが設けられ、吸引流路1は嵌合突起3Dを通して該嵌合突起3Dの先端に開口している。

#### 【0020】


そして、針部3の隔壁部3Aをハウジング9の先端部に嵌着することにより針部3がハウジング9に取り付けられる。なお、ハウジング9の軸線方向と針部3の軸線方向とは合致する。

#### 【0021】

マウスピース10は、針部3の吸引流路1と連通して微粒子化した医薬組成物Aを導入するためのマウス側流路11と、該マウス側流路11と合流することなく外部空気を被験者の口腔内に導入するための補助流路12とを有する。

#### 【0022】

マウス側流路11はマウスピース10を貫通し、マウス側流路11の先端及び



後端はマウスピース 10 の前面側及び後面側に開口することにより前開口部 11 A 及び後開口部 11 B が形成され、また、後開口部 11 B には嵌合凹部 11 C が形成されている。図 6 のようにマウス側流路 11 にはオリフィス 13 A を有する仕切り部 13 が設けられ、オリフィス 13 A の中心はマウスピース 10 のマウス側流路 11 の中心軸線上に位置している。

#### 【0023】

補助流路 12 は、図 4 のようにマウス側流路 11 の周囲に環状に形成され、補助流路 12 の後端はマウスピース 10 の後面側に開口して外気を導入するための補助空気導入口 12 C が形成され、補助流路 12 の先部は複数の吸入枝路 12 A に分岐している。これら吸入枝路 12 A はマウスピース 10 の前面側に開口して補助開口部 12 B が形成され、これら補助開口部 12 B はマウス側流路 11 の前開口部 11 A を囲繞し、患者がマウスピース 10 をくわえたときには、マウス側流路 11 の前開口部 11 A 及び補助流路 12 の補助開口部 12 B が患者の口腔内に位置するようになっている。

#### 【0024】

また、マウスピース 10 には後方に延びる取付片 14 が上下に一对形成され、各取付片 14 には嵌合突起 14 A が形成されている。

#### 【0025】

そして、針部 3 の嵌合突起 3 D をマウスピース 10 のマウス側流路 11 の後開口部 11 B の嵌合凹部 11 C に嵌合して吸引流路 1 とマウス側流路 11 とを連通させ、また、マウスピース 10 の上下一対の取付片 14 を針部 3 の周壁部 3 B 内に嵌め込んで、針部 3 の周壁部 3 B の形成される嵌合孔 3 C に取付片 14 の嵌合突起 14 A が嵌合することによりマウスピース 10 が針部 3 に固定されている。

#### 【0026】

これにより、針部 3 の吸引流路 1 とマウスピース 10 のマウス側流路 11 とによって患者の口腔内に微粒子化した医薬組成物 A を吸入させるメイン流路と、補助流路 12 によって補助空気導入口 12 A から導入される補助空気を患者の口腔内に吸入させるサブ流路との 2 つルートが交わらず、補助空気を直接患者の口腔内に流入することができる。

## 【0027】


吸入式デバイスのその他の構成であるホルダー作動部15は、ホルダー部5をハウジング9の軸線方向に往復動させるための機構部15Aと、該機構部15Aを操作する操作レバーとを備えている。機構部15Aは連結体15Bを備えている。連結体15Bの一端はホルダー部5にヒンジ5Aにて連結され、連結体15Bの他端は蓋9Cにヒンジ91Aにて連結されている。蓋9Cは前記操作レバーを兼ね、蓋9Cの開閉操作によってホルダー部5をガイド部7の沿って前進及び後退させる。また、ホルダー部5には容器4をホルダー部5の底部から起こして取り出すための取り出し体16が取り付けられ、取り出し体16には容器4を起こすためのレバー17が形成されている。

## 【0028】

そして、吸入式デバイスは次のようにして使用されるものである。まず、図5のように蓋9Cを起こしてハウジング9の出し入れ口9Aを開くことにより、ホルダー部5が後方に引き寄せられてハウジング9の出し入れ口9Aまで後退する。次に、容器4を口栓4aを前向きにしてホルダー部5に取り付ける。次に、図6のように蓋9Cを倒してハウジング9の出し入れ口9Aを閉じることにより、連結体15Bによってホルダー部5が針部3の方に押し込まれて容器4の口栓4aが針部3の先端に突き刺さり、針部3の吸引流路1及び空気導入流路2と容器4の内部とが連通する。

## 【0029】

次に、患者がマウスピース10をくわえて患者の吸気圧によってマウスピース10のマウス側流路11及び補助流路12から針部3の吸引流路1を介して容器4内の空気を吸引する。このとき容器4内は負圧になって逆止弁9Gが開き、外気が針部3の空気導入流路2を通過して容器4内に外気が流入する。これにより、容器4内において空気衝撃が発生して医薬組成物Aが微粒子化し、該微粒子は吸引流路1及びマウス側流路11から患者の肺器官内に送られる。それと同時に、補助空気は補助空気導入口から補助流路12を通過して患者の口腔に直接吸入される。このように、補助空気は吸引流路1及びマウス側流路11を流れる微粒子化した医薬組成物Aを含んだ空気と混ざることないので、微粒子が補助空気の流れ



に影響されて合体・凝集することがない。なお、肺活量が低下した患者や子供の患者であっても、補助空気を吸入することにより、負担がかかることなく吸入式デバイスを使用できる。

#### 【0030】

また、患者の吸気力不足等により医薬組成物 A の一部が微粒子の凝集塊の状態分散した場合であっても、マウスピース 10 のマウス側流路 11 内には仕切り部 13 が存在するので、凝集塊はオリフィス 13 A を通過する際にオリフィス 13 A の周囲に位置する仕切り部 13 に衝突して分散されて微粒子化される。また、マウス側流路 11 を通過するときに生成される凝集塊も仕切り部 13 によって分散される。

#### 【0031】

また、逆止弁 9 G が存在するので、患者が誤ってマウスピース 10 32 のマウス側流路 11 から容器 4 内に空気を吹き込んでも、微粒子化した医薬組成物 A が導入口から外部への排出されない。

#### 【0032】

そして、経肺投与が完了した後は、図 7 のように蓋 9 C を起こしてホルダー部 5 をハウジング 9 の出し入れ口 9 A まで引き寄せ、図 8 のようにレバー 17 で取り出し体 16 を起こして容器 4 をホルダー部 5 から取り出す。

#### 【0033】

また、本吸入式デバイスを使用しないときには、図 1 のようにマウスピース 10 はキャップ 18 で塞がれる。

#### 【0034】

なお、前述したように患者の 1 回の吸入の空気流量は通常 5 ～ 300 L / 分の範囲にあるが、本発明の吸入デバイスは、かかる患者の呼吸能力に応じて、容器 4 の容量を約 5 ml に、空気導入流路 2 の口径（直径）を約 2 mm に、吸引流路 1 の口径を約 2 mm に、吸入枝路の口径を約 0.7 mm にそれぞれ設定したものである。

#### 【0035】

### 第 2 の実施形態

本実施形態は、図9及び図10のように2つの仕切り部13、131がマウスピース10のマウス側流路11、111に沿って適宜間隔を置いて形成されている。なお、マウスピース10の以外の構成は第1実施形態と同一又は類似しており、該同一又は類似の構成については図面に同符号を付してその説明を省略する。

#### 【0036】

前側の仕切り部13には一個のオリフィス13Aが形成され、該オリフィス13Aの中心はマウスピース10のマウス側流路11の中心軸線上に位置している。また、後側の仕切り部131は図11のように複数個のオリフィス131Aがほぼ均一に配設されている。

#### 【0037】

マウスピース10は前後に2分割可能に構成され、前側分割体101には仕切り部13が、後側分割体102には仕切り部131がそれぞれ形成されている。

#### 【0038】

図12のように前分割体101は、第1の実施形態のマウスピース10と同様に、マウス側流路11と補助流路12とを有し、マウス側流路11の後開口部11Bには嵌合凹部11Cが形成され、補助流路12の内壁面には嵌合凹部101Aが形成されている。また、図11のように後分割体102はマウス側流路11を有する内管部102Aと外管部102Bとを一体化して構成されている。外管部102Bには嵌合突起102C、102Dが形成されている。

#### 【0039】

そして、後分割体102の内管102Aの先端を前分割体101の嵌合凹部11Cの挿着すると共に外管部102Bの嵌合突起102Dを前分割体101の嵌合凹部101Aの嵌合する。これにより、前後の側分割体101、102同士を連結される。また、後分割体102の外管部102Bを針部3の周壁部3B内に嵌合し、外管部102Bの嵌合突起102Cを周壁部3Bの嵌合孔3Cに嵌合すると共に内管部102Aを針部3の嵌合突起3Dに嵌合する。これによりマウスピース10をハウジング1の先に位置させる。

#### 【0040】

本実施形態の吸入式デバイスも上述のようにして使用され、補助空気は図 10 の矢印のようにマウスピース 10 の前分割体 101 の補助空気導入口 12A から導入される。

#### 【0041】

また、マウスピース 10 のマウス側流路 11 内の 2 箇所に仕切り部 13, 131 が存在するので、仕切り部 13, 131 による医薬組成物の微粒子の凝集塊の分散を促進することができる。なお、仕切り部を 3 つ以上の箇所に設けても良い。


#### 【0042】

図 13 から図 15 はその他の実施態様例を示す。図 13 に示す吸入式デバイスでは、操作体 19 が矢印のようにハウジング 9 の周方向に正逆回転可能となるように配設されている。図示しないホルダー作動部の機構部は、螺旋溝とこれに係合するフォロワーを備え、操作体 19 の正逆回転運動によりホルダー部 5 を針部 3 の軸線方向への直線運動（往復運動）に変換させる。操作体 19 の回転角度はほぼ 180 度に設定されている。また、図 14 及び図 15 に示す吸入式デバイスは、ハウジング 9 に環状の操作体 19 が回転自在に取り付けられている。図示しないホルダー作動部の機構部は、送りねじを備え、操作体 19 の回転運動によりホルダー部 5 を針部 3 の軸線方向への直線運動に変換させる。ホルダー部 5 はハウジング 9 の後部から引き出し自在となっている。なお、マウスピース 10 などのその他の構成は第 1 又は第 2 の実施形態を同じである。

#### 【0043】

##### 凍結乾燥型医薬組成物

凍結乾燥型医薬組成物は、単回投与の有効量の薬物を含む溶液を容器に液充填し、そのまま凍結乾燥することによって非粉末の乾燥状態に調製されてなるものである。かかる非粉末状態の凍結乾燥型医薬組成物は、用時溶解型の注射剤等の凍結乾燥製剤（凍結乾燥型医薬組成物）の製造に一般的に用いられる製造方法を用いて製造されるが、調製される凍結乾燥型医薬組成物の崩壊指数が 0.015 以上となるように適切な組成（有効成分、並びに該有効成分と併用する担体の種類及びその量）を選択することより、容器内で空気の衝撃を受けて経肺投与に適



した粒子径まで微粒子化することができる。

#### 【0044】

なお、本発明でいう崩壊指数は、凍結乾燥型医薬組成物について下記の方法に従って測定することによって得ることができる当該凍結乾燥型医薬組成物固有の値である。

#### <崩壊指数>

胴径  $\phi$  18mmあるいは胴径  $\phi$  23mmの容器に、対象とする凍結乾燥型医薬組成物を構成する目的の成分を含有する溶液を0.2~0.5mlの範囲で液充填して、それを凍結乾燥する。次いで得られた非粉末状の凍結乾燥型医薬組成物に、n-ヘキサンを容器の壁を通じて静かに1.0ml滴下する。これを3000rpmで約10秒間攪拌させた混合液を光路長1mm、光路幅10mmのUVセルに投入し、速やかに分光光度計を用いて測定波長500nmで濁度を測定する。得られた濁度を凍結乾燥型医薬組成物を構成する成分の総量（重量）で割り、得られた値を崩壊指数と定義する。

ここで本発明の凍結乾燥型医薬組成物が備える崩壊指数の下限值としては、上記の0.015、好ましくは0.02、より好ましくは0.03、さらに好ましくは0.04、更により好ましくは0.05、特に好ましくは0.1を挙げることができる。また本発明の凍結乾燥型医薬組成物が備える崩壊指数の上限値としては特に制限されないが、1.5、好ましくは1、より好ましくは0.9、さらに好ましくは0.8、更により好ましくは0.7を挙げることができる。好適には本発明の凍結乾燥型医薬組成物は、0.015以上であることを限度として、上記から任意に選択される下限値と上限値から構成される範囲内にある崩壊指数を有することが望ましい。例えば、崩壊指数の範囲として具体的には0.015~1.5、0.02~1、0.03~0.9、0.04~0.8、0.05~0.7、0.1~0.7を例示することができる。

また、本発明の凍結乾燥型医薬組成物は、凍結乾燥によって非粉末のケーキ状の形態に調製されることが望ましい。本発明において非粉末状の凍結乾燥型医薬組成物とは、溶液を凍結乾燥して得られる乾燥固体であり、通常、凍結乾燥ケーキと呼ばれるものを意味する。但し、凍結乾燥工程あるいはその後のハンドリングでケーキにひびが入ったり、数個の大きな塊になったり、一部が破損して粉状に



なったものも、本発明の効果を損なわないことを限度として本発明が対象とする非粉末状の凍結乾燥型医薬組成物に包含される。

#### 【0045】

本発明の凍結乾燥型医薬組成物は、前述するように、0.015以上の崩壊指数と、非粉末のケーキ状の形態を備えており、上記崩壊指数で表現される該凍結乾燥型医薬組成物の固有の性質に基づいて、少なくとも1m/secの空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になることを特徴とするものである。

#### 【0046】

好ましい凍結乾燥型医薬組成物としては、上記空気衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下、好ましくは5ミクロン以下、または有効粒子割合が10%以上、好ましくは20%以上、より好ましくは25%以上、さらに好ましくは30%以上、特に好ましくは35%以上の微粒子になるものを挙げることができる。

#### 【0047】

なお、凍結乾燥型医薬組成物に与える空気衝撃は、前述するように1m/sec以上の空気速度及び17ml/sec以上の空気流量を有する空気によって生じる衝撃であれば特に制限されない。具体的には、上記の空気衝撃としては、1m/sec以上、好ましくは2m/sec以上、より好ましくは5m/sec以上、よりさらに好ましくは10m/sec以上の空気速度によって生じる衝撃を例示することができる。ここで空気速度の上限としては、特に制限されないが、通常300m/sec、好ましくは250m/sec、より好ましくは200m/sec、よりさらに好ましくは150m/secを挙げることができる。なお、空気速度は、上記から任意に選択される下限と上限から構成される範囲内にあれば特に制限されないが、具体的には1～300m/sec、1～250m/sec、2～250m/sec、5～250m/sec、5～200m/sec、10～200m/sec、10～150m/secの範囲を挙げることができる。

#### 【0048】

また、上記の空気衝撃としては、通常17ml/sec以上、好ましくは20ml/sec

以上、より好ましくは 2 5 ml/sec 以上の空気流量によって生じる衝撃を例示することができる。ここで空気流量の上限は、特に制限されないが、9 0 0 L/min、好ましくは 1 5 L/sec、より好ましくは 1 0 L/sec、さらに好ましくは 5 L/sec、さらにより好ましくは 4 L/sec、特に好ましくは 3 L/sec である。具体的には、空気流量は上記から任意に選択される下限と上限から構成される範囲内にあればよく、特に制限されないが、かかる範囲としては例えば 1 7 ml/sec ~ 1 5 L/sec、2 0 ml/sec ~ 1 0 L/sec、2 0 ml/sec ~ 5 L/sec、2 0 ml/sec ~ 4 L/sec、2 0 ml/sec ~ 3 L/sec、2 5 ml/sec ~ 3 L/sec を挙げることができる。

#### 【 0 0 4 9 】

##### 【発明の効果】

請求項 1 の吸入式デバイスによれば、前記マウスピースは、前記吸引流路と連通するマウス側流路と、前記吸引流路及び前記マウス側流路と合流することなく外部空気を直接吸引するための補助流路とを有し、被験者の吸気圧により外部空気を前記補助流路に直接導入するように構成したので、補助空気は微粒子化した医薬組成物を含んだ空気と混ざることがなく、微粒子が補助空気の流れに影響されて合体・凝集するのを防止できる。また、医薬組成物を含まない補助空気がストレートに吸引されることにより、空気流を更に増強することができ、生成された微粒子を効率良く肺へ送り込むことができる。

#### 【 0 0 5 0 】

請求項 2 の吸入式デバイスによれば、前記マウス側流路及び前記吸引流路の少なくとも一方に、段部を経て流路径を小さくするためのオリフィスを有する仕切り部を形成したので、マウスピースのマウス側流路を通過する医薬組成物の微粒子の凝集塊を分散させることができる。

#### 【 0 0 5 1 】

請求項 3 の吸入式デバイスによれば、前記オリフィスを有する仕切り部を適宜間隔を置いて複数形成したので、医薬組成物の凝集塊の分散を更に促進できる。

#### 【 0 0 5 2 】

請求項 4 の吸入式デバイスによれば、微粒子が補助空気の流れに影響されて合体・凝集するのを防止できると共にマウスピースのマウス側流路を通過する医薬

組成物の微粒子の凝集塊を分散できるので、医薬組成物の微粒子の凝集塊が被験者の口腔内に入るのを防止できる。

【0053】

請求項5の吸入式デバイスによれば、微粒子化した凍結乾燥型医薬組成物を含んだ空気と補助空気とが混ざることがなく、仕切り部によって医薬組成物の微粒子の凝集塊を分散させることができる。

【0054】

請求項6の吸入式デバイスによれば、使用者が空気を吸引するのではなく、誤って息を吐いた場合でも逆支弁を装備しているので、前記微粒子を前記空気導入流路から外部に流出するのを防ぐことができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明の吸入式デバイスの第1実施形態の斜視図である。

【図2】

同実施形態の縦断面図である。

【図3】

(a)は同実施形態の拡大した縦断面図、(b)は同実施形態の拡大した横断面図である。

【図4】

(a)は同実施形態のマウスピースの拡大した正面図、(b)は同マウスピースの拡大した縦断面図、(c)は同マウスピースの拡大した横断面図、(d)は同マウスピースの拡大した背面図である。

【図5】

同実施形態の動作を説明する縦断面図である。

【図6】

同実施形態の動作を説明する縦断面図である。

【図7】

同実施形態の動作を説明する縦断面図である。

【図8】

同実施形態の動作を説明する縦断面図である。

【図 9】

本発明の吸入式デバイスの第 2 実施形態の斜視図である。

【図 10】

同実施形態の拡大した縦断面図である。

【図 11】

(a) は同実施形態のマウスピースを構成する後側分割体の拡大した正面図、  
(b) は同マウスピースの拡大した縦断面図、(c) は同マウスピースの拡大した横断面図、(d) は同マウスピースの拡大した背面図である。

【図 12】

(a) は同実施形態のマウスピースを構成する前側分割体の拡大した正面図、  
(b) は同マウスピースの拡大した縦断面図、(c) は同マウスピースの拡大した横断面図、(d) は同マウスピースの拡大した背面図である。

【図 13】

本発明のその他の実施態様である吸入式デバイスの斜視図である。

【図 14】

本発明のその他の実施形態の乾燥粉末吸入デバイスの斜視図である。

【図 15】

本発明のその他の実施形態の乾燥粉末吸入デバイスの不使用時の斜視図である。

【符号の説明】

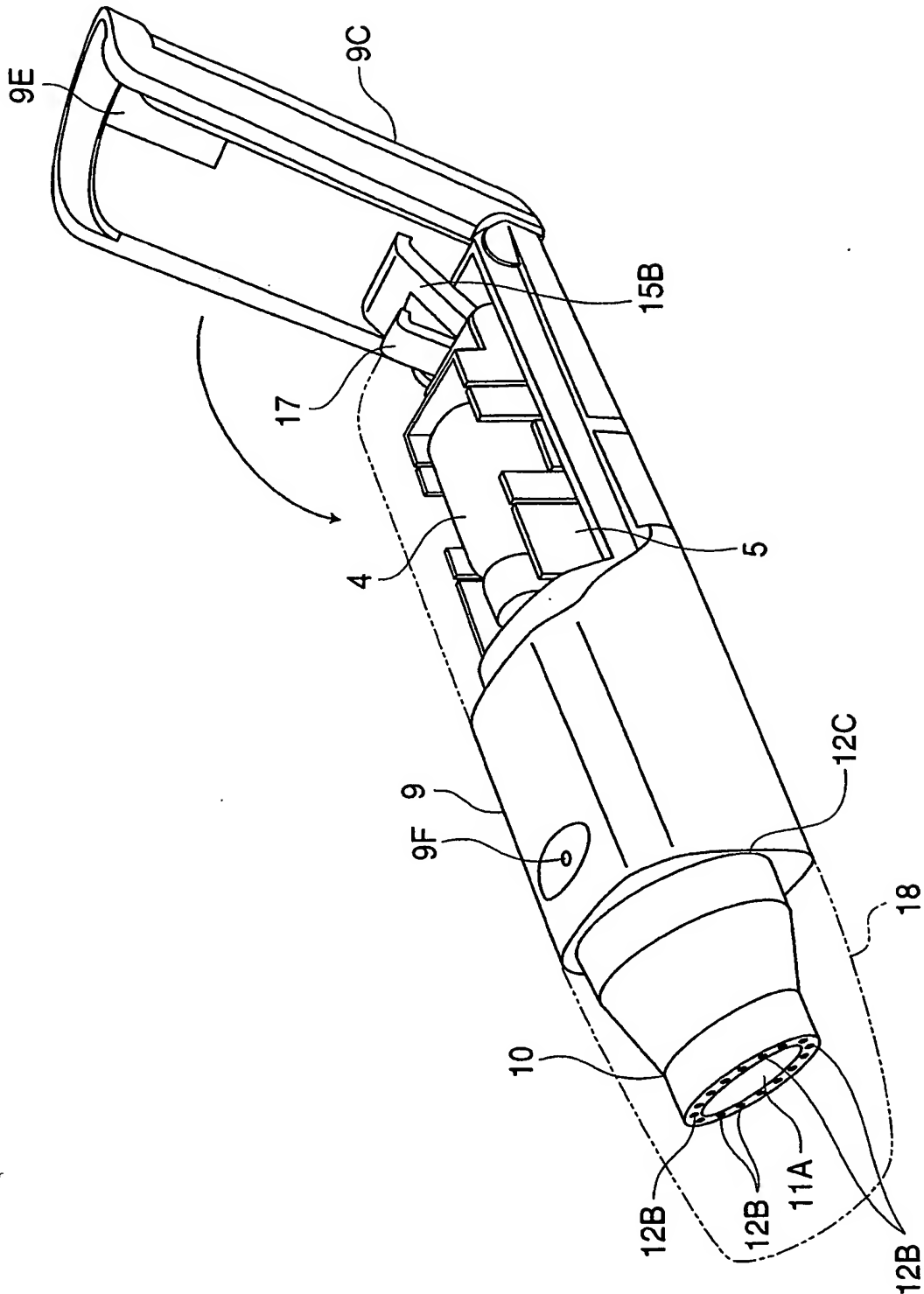
- A 医薬組成物
- 1 吸引流路
- 2 空気導入流路
- 3 針部 (封止解除手段)
- 6 収納室
- 9ハウジング
- 9 G 逆止弁
- 10 マウスピース
- 11 マウスピースのマウス側流路



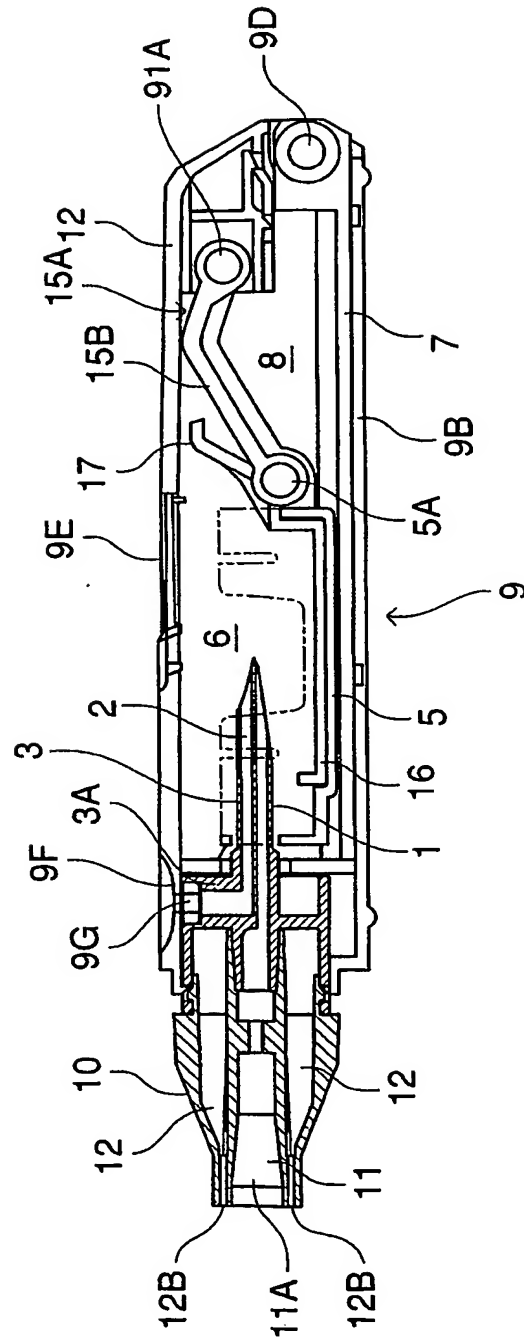
- 1 2      マウスピースの補助流路
- 1 3      仕切り部
- 1 3 A    オリフィス

【書類名】 図面

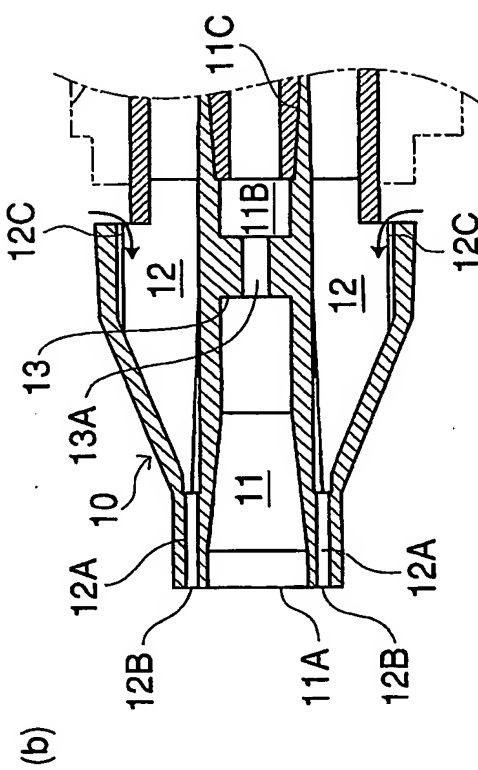
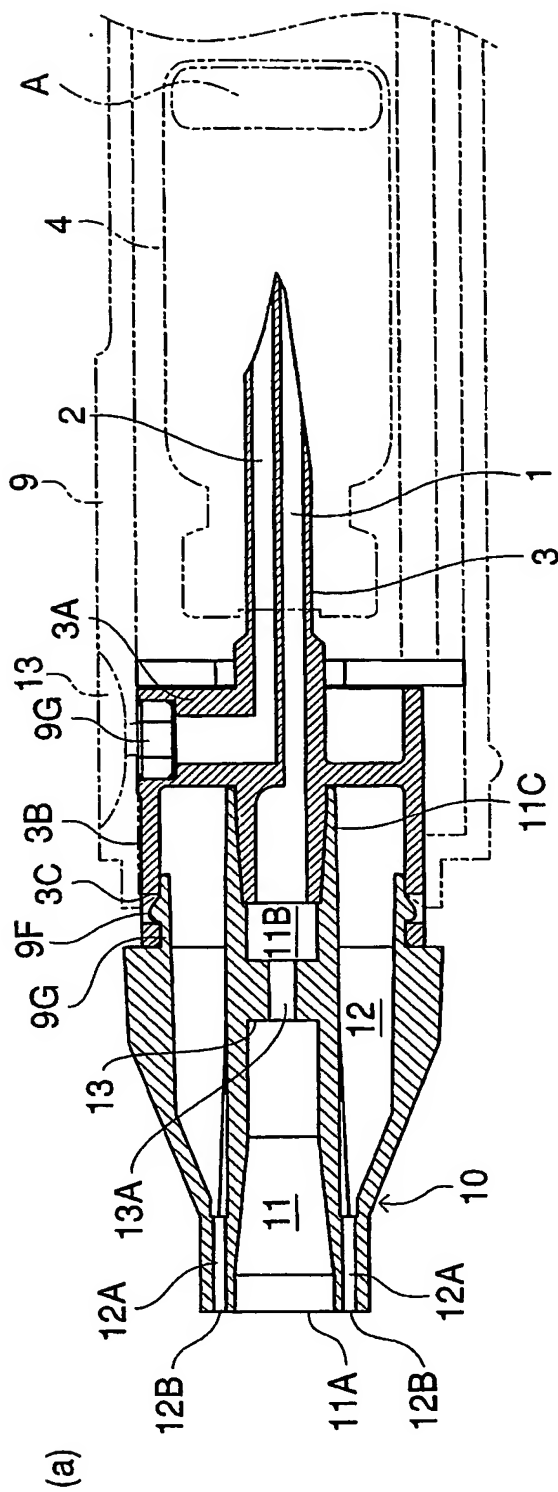
【図 1】



【図 2】

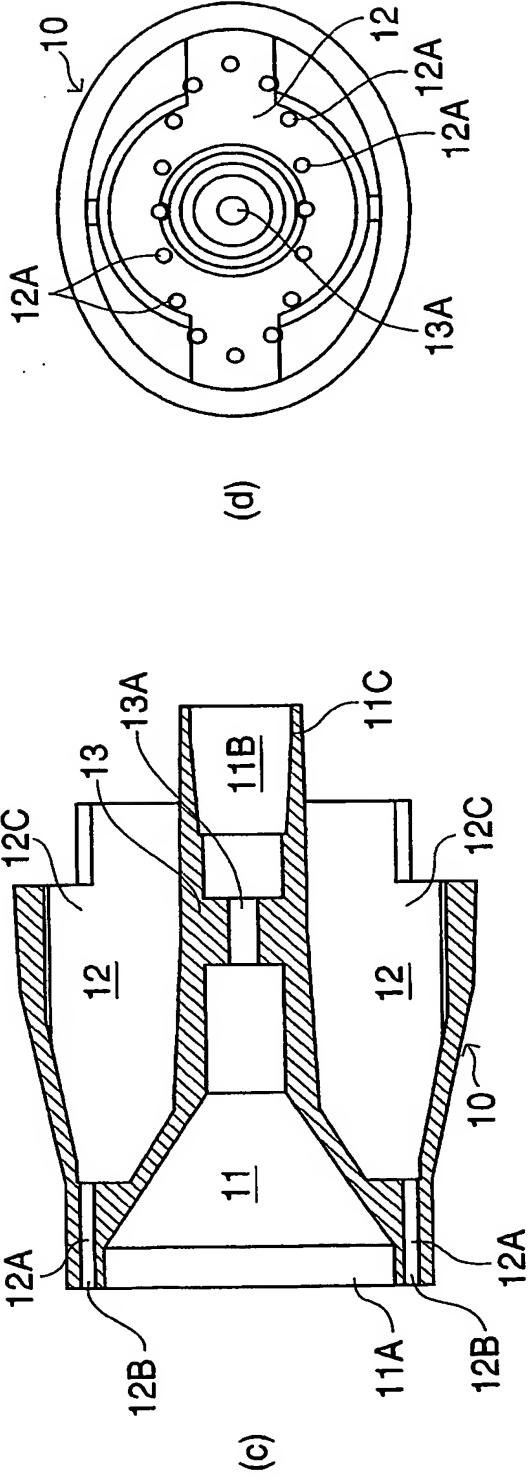
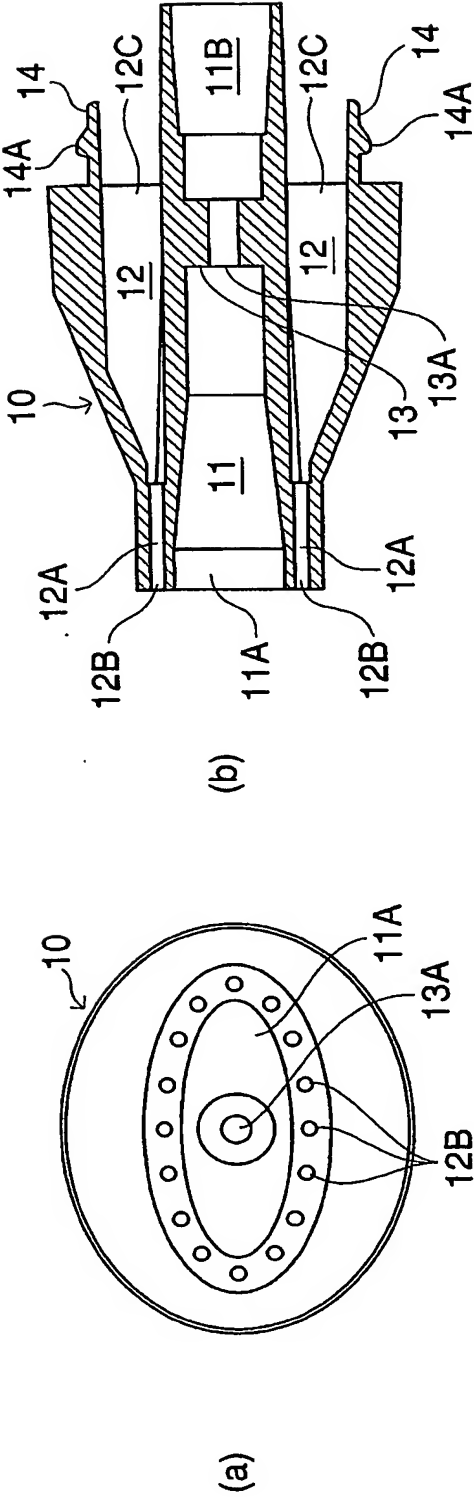


【図 3】

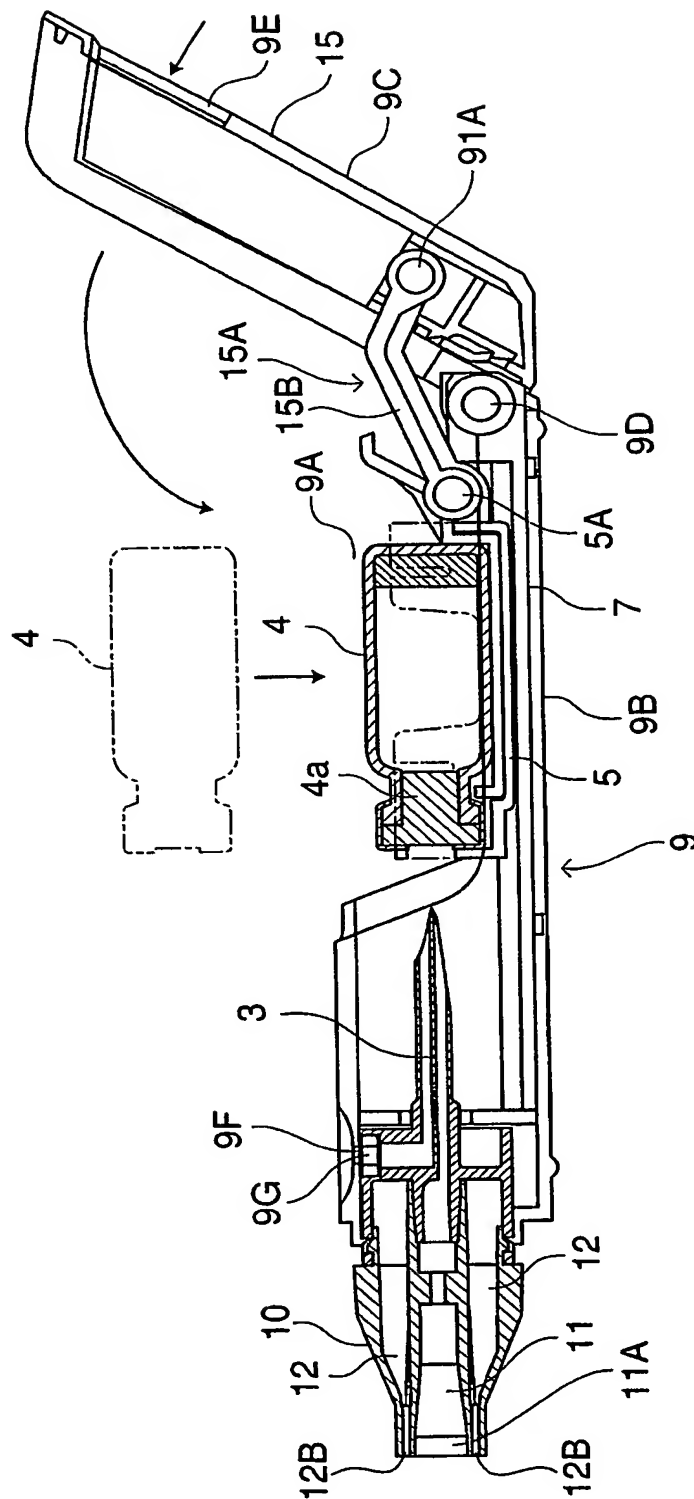




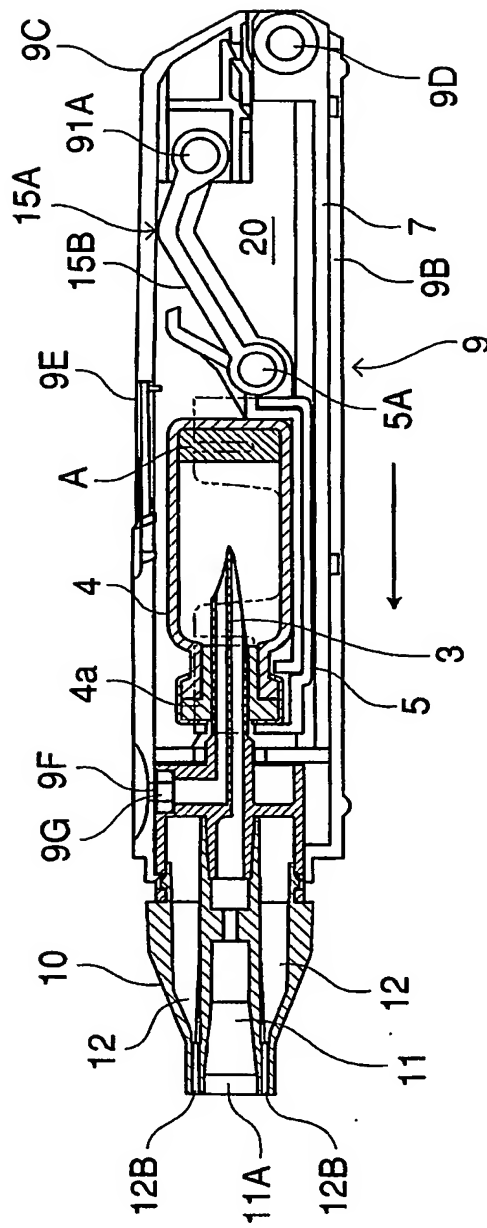
【図 4】



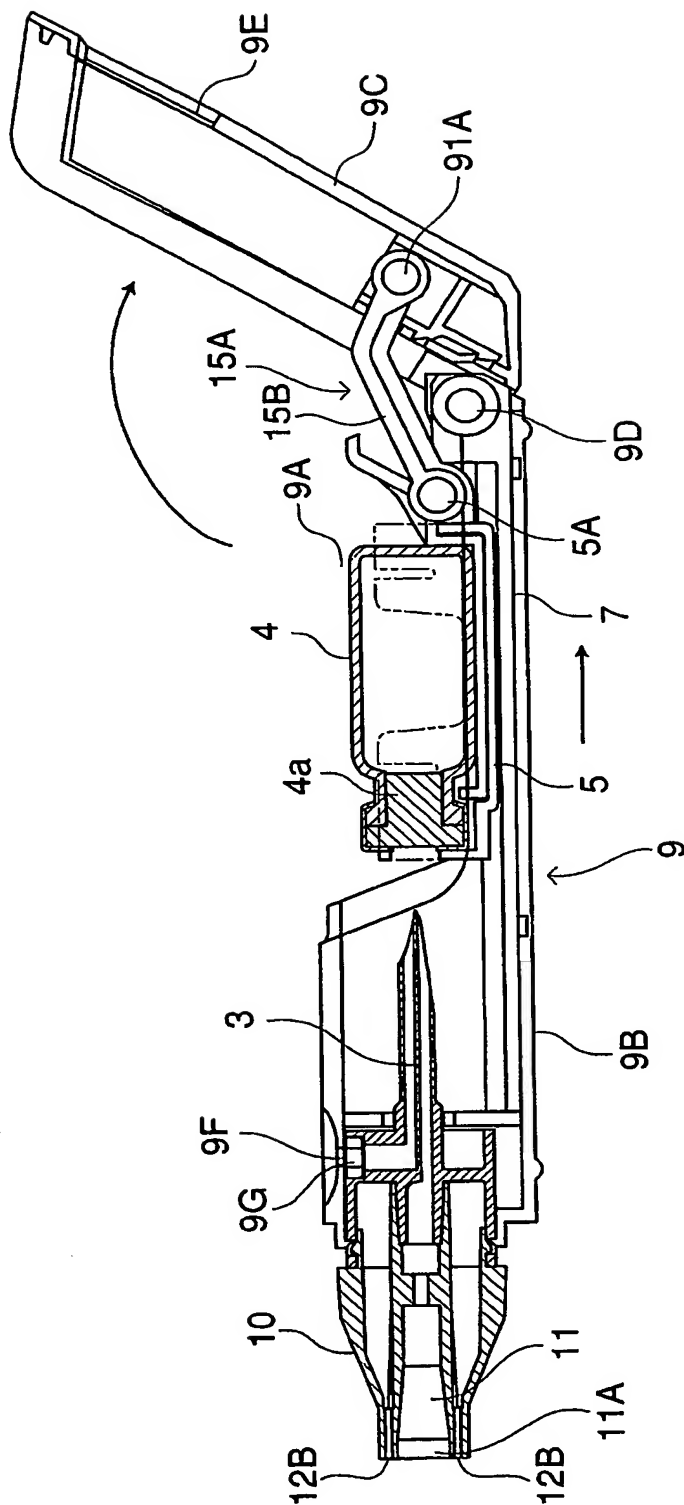
【図 5】



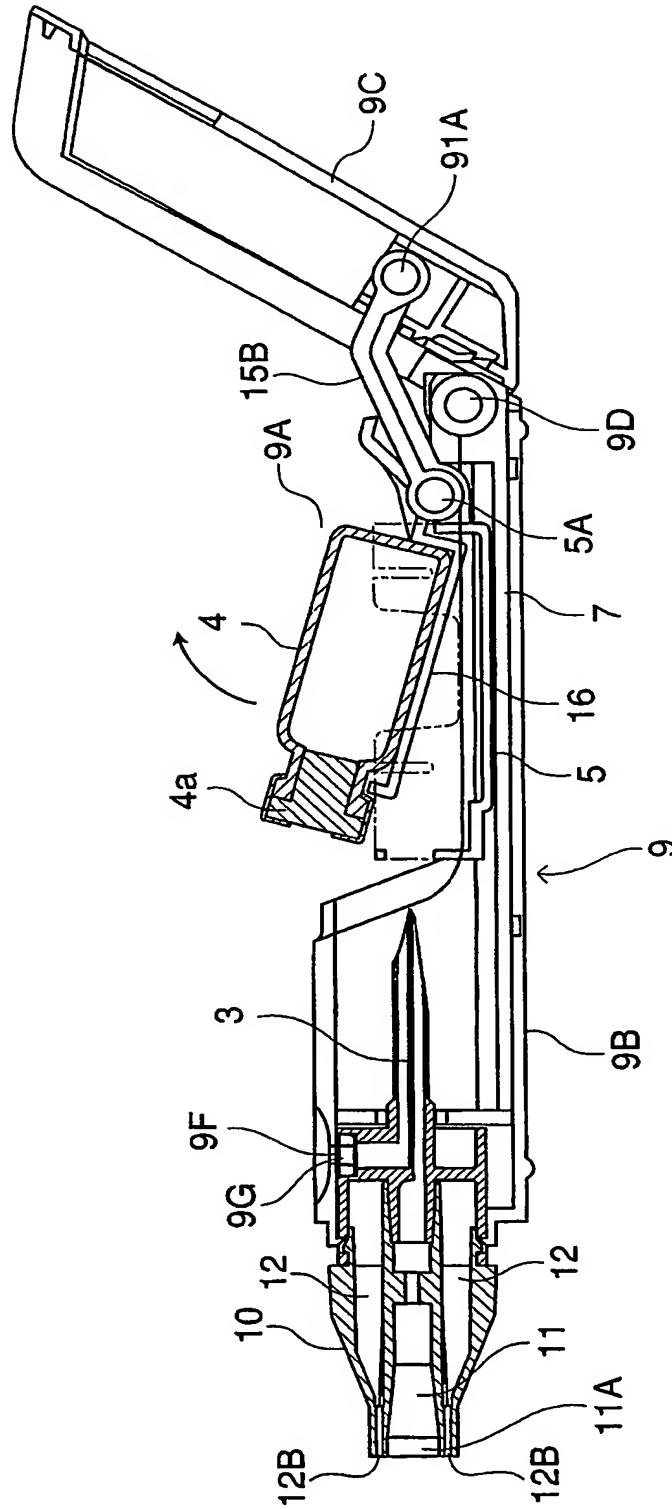
【図 6】



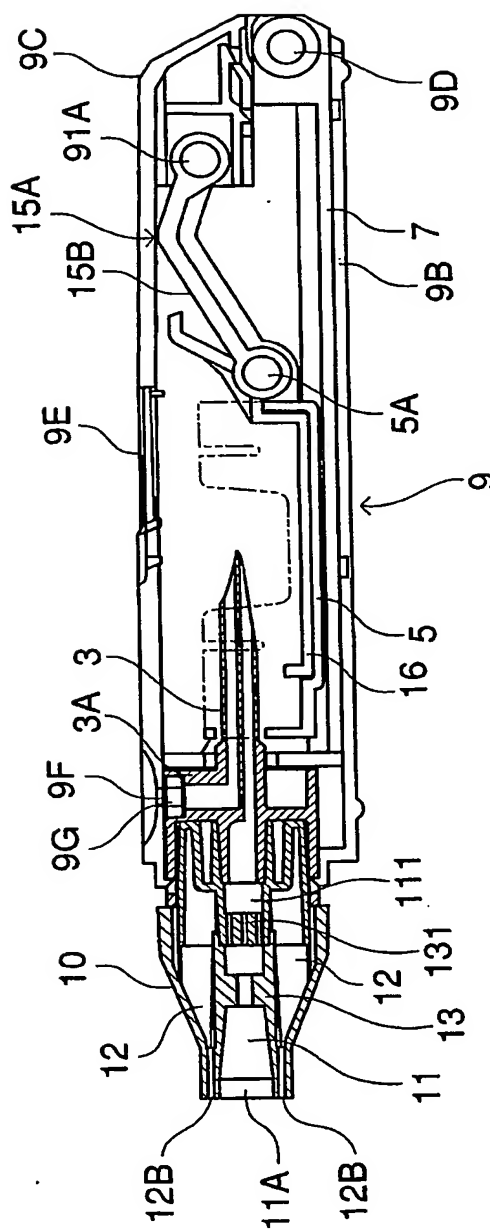
【図 7】



【図 8】

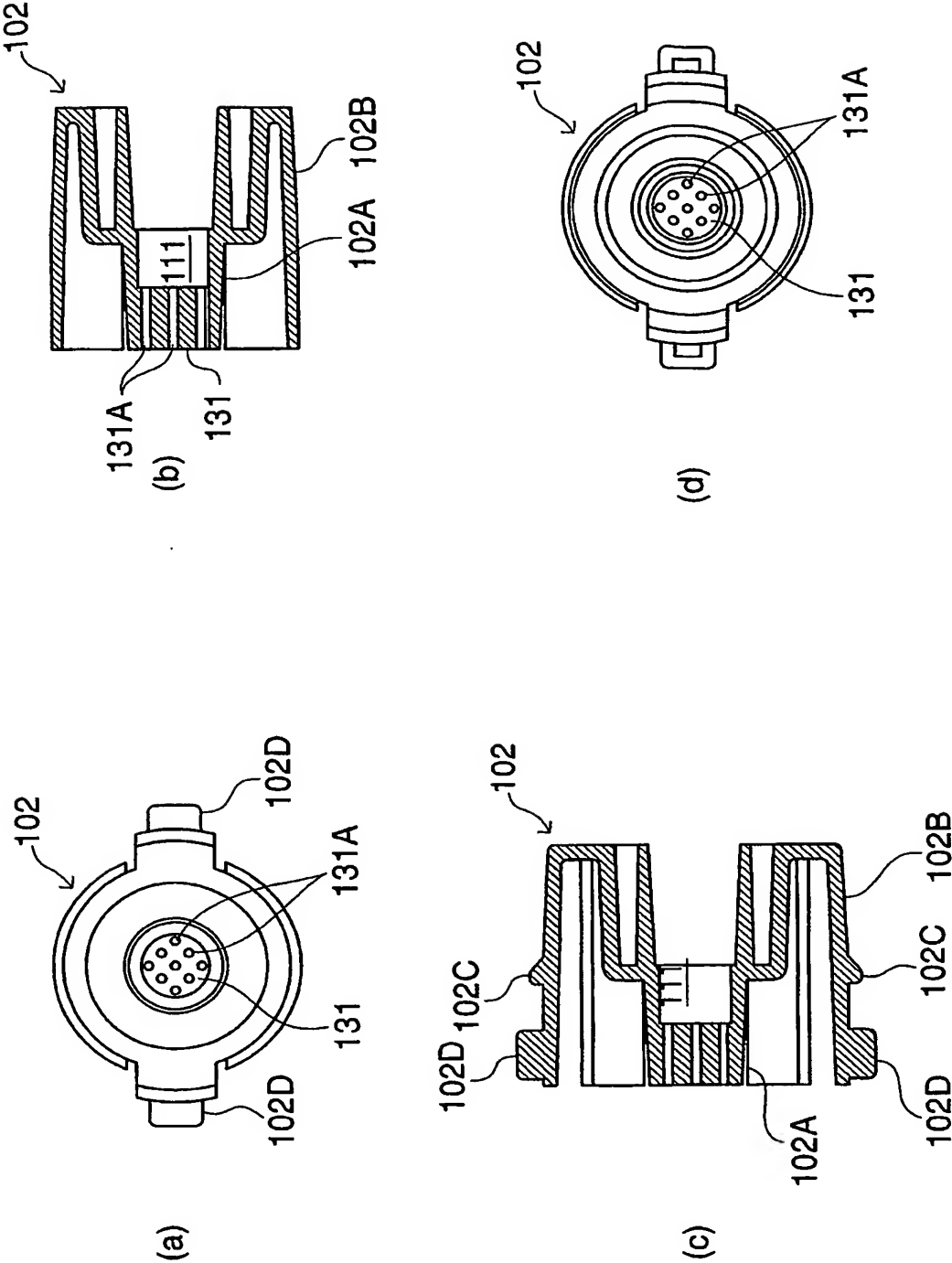


【図 9】



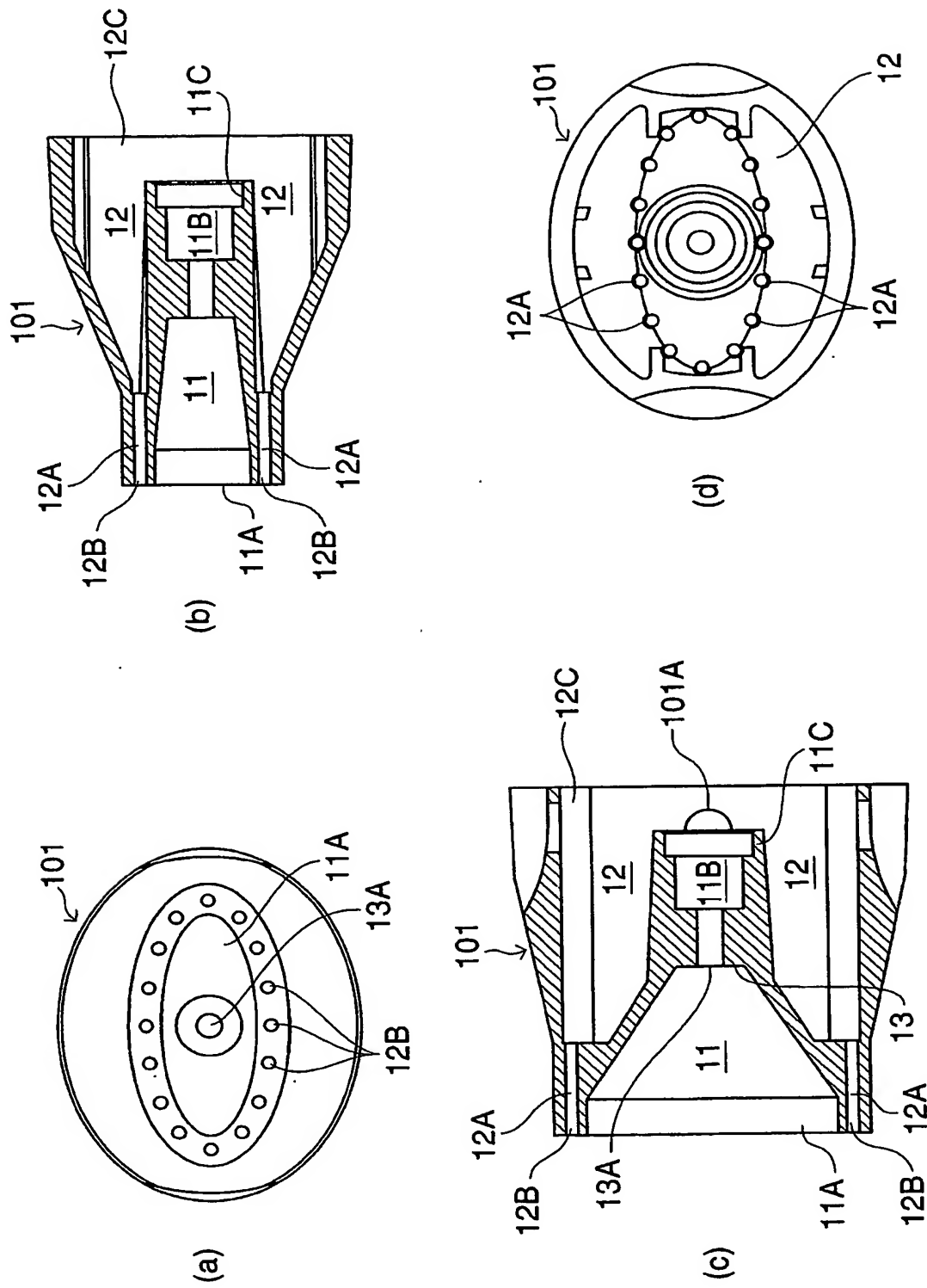


【図 11】

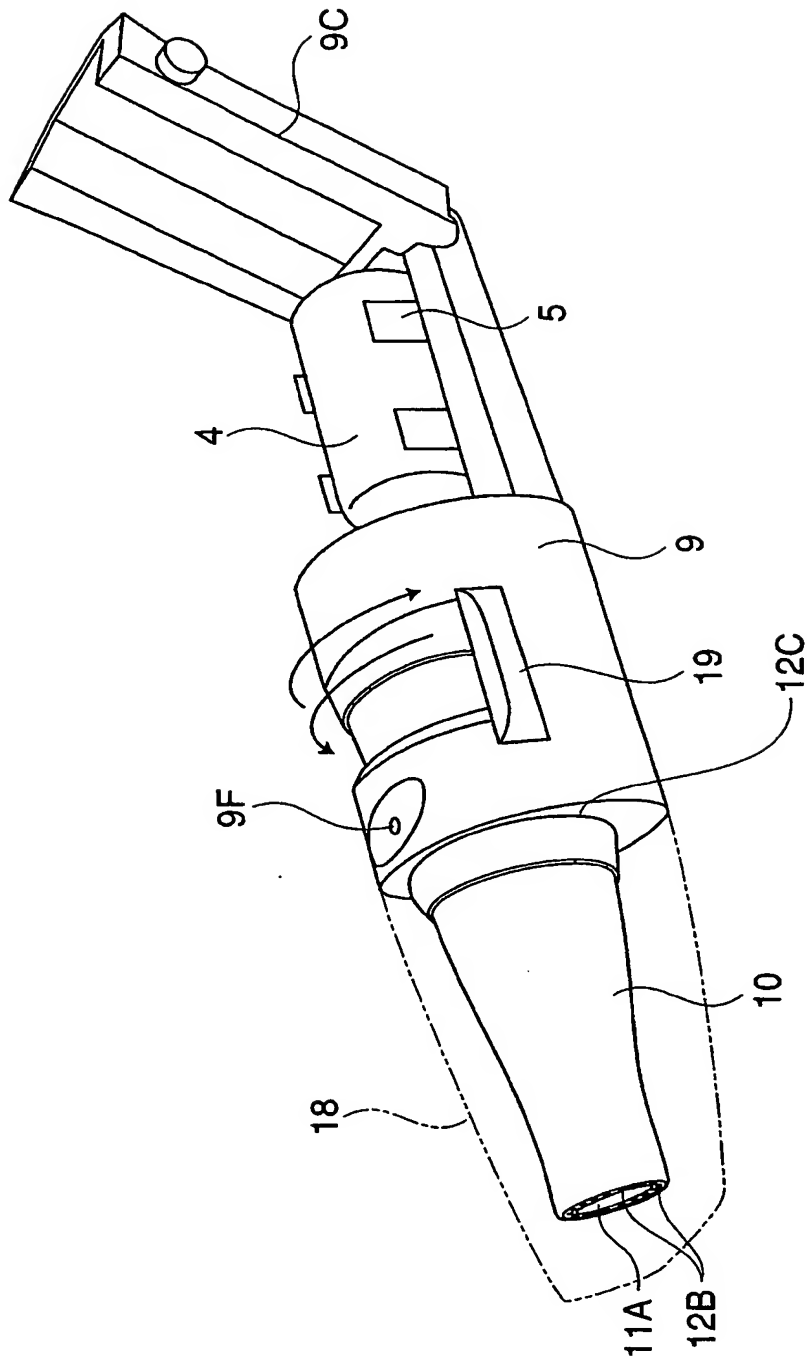




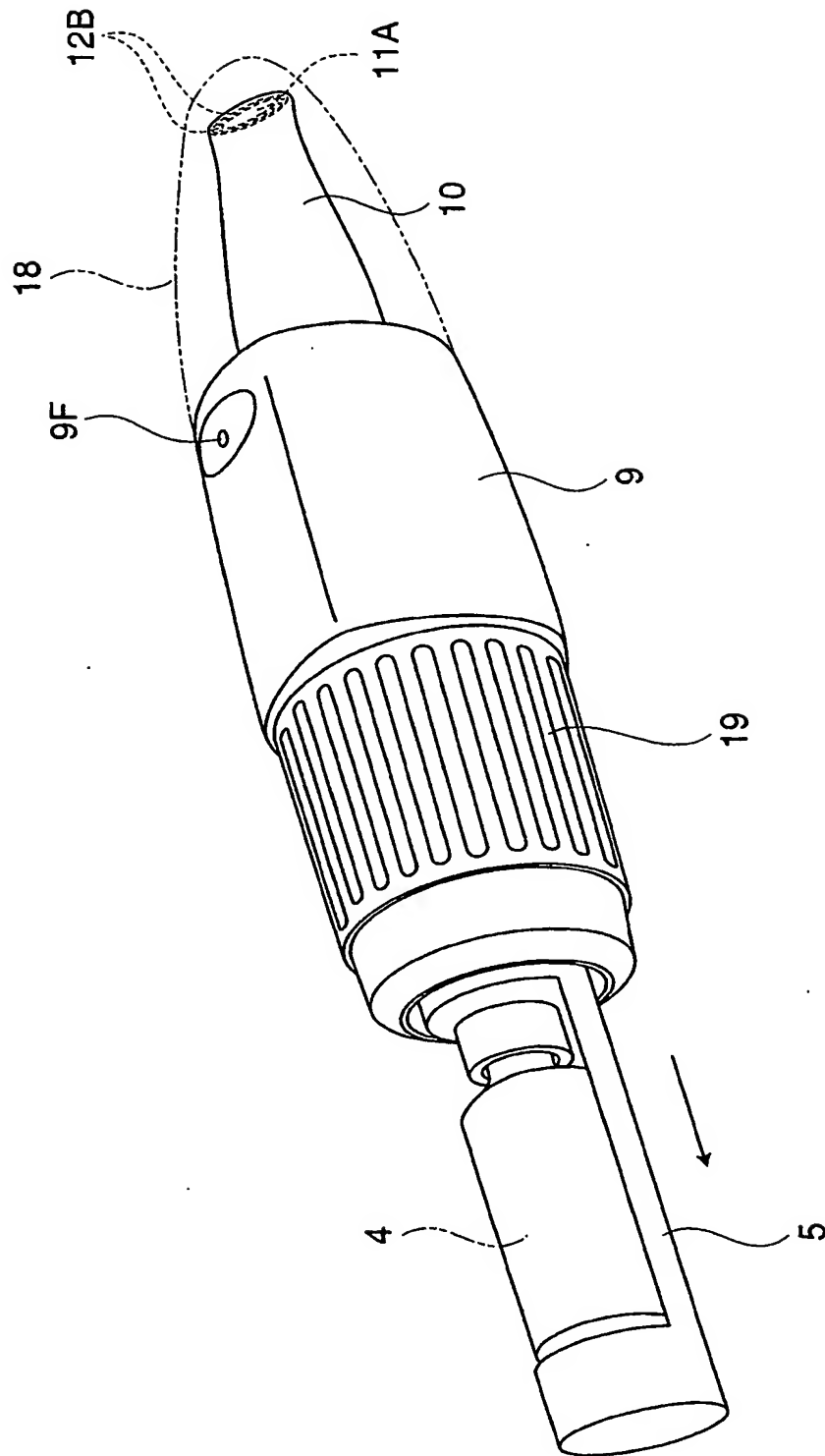
【図 12】



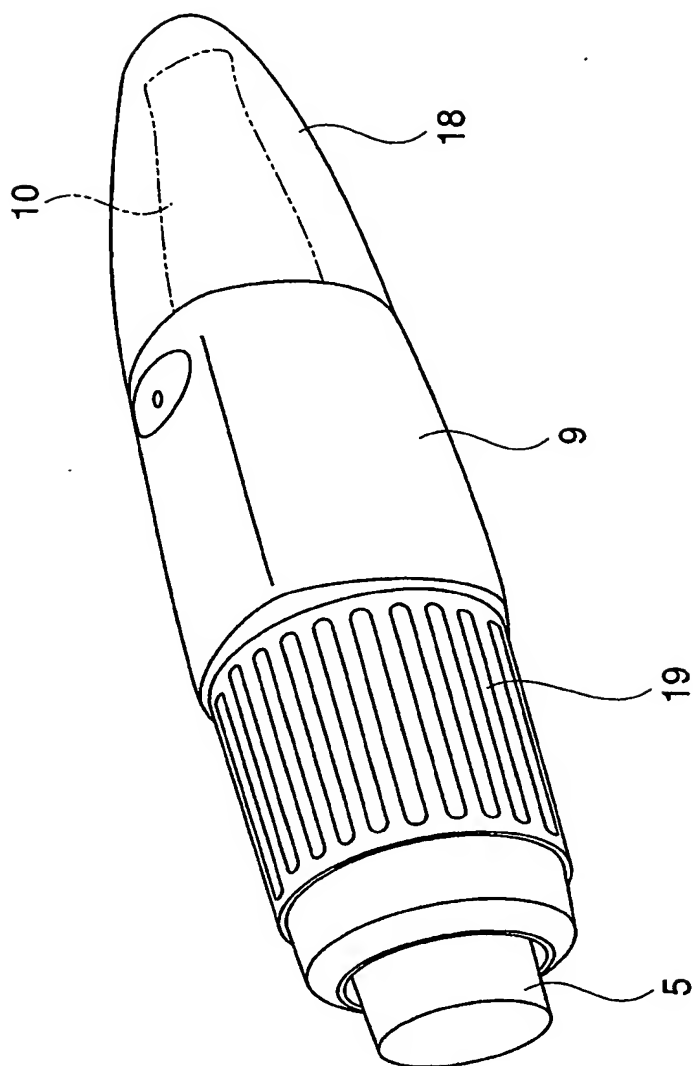
【図 13】



【図 14】



【図 15】





【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 医薬組成物の微粒子の凝集塊が被験者の口腔内に入るのを防止することができる経肺投与用の吸入式デバイスを提供する。

【解決手段】 医薬組成物を収納する収納室と、前記医薬組成物に空気衝撃を与える外部空気を導入するための空気導入流路と、微粒子化した医薬組成物を吸引する吸引流路と、収納室、空気導入流路及び吸引流路を収めるハウジングと、ハウジングの一端部に設けられるマウスピースと、を備え、マウスピースは、吸引流路と連通するマウス側流路と、吸引流路及びマウス側流路に合流することなく外部空気を直接吸引するための補助流路とを有する。また、他の発明のマウスピースは、吸引流路と連通するマウス側流路を有し、該マウス側流路及び吸引流路の少なくとも一方には、段部を経て流路径を小さくするためのオリフィスを有する仕切り部が形成されている。

【選択図】 図3

